

氏名 大元 和之

授与した学位 博 士

専攻分野の名称 理 学

学位授与番号 博乙第 3 5 9 4 号

学位授与の日付 平成 1 3 年 3 月 2 5 日

学位授与の要件 博士の学位論文提出者

(学位規則第 4 条第 2 項該当)

学位論文の題目 求電子活性ケトンを有する可逆性経口エラスターゼ阻害剤の
合成的研究：ONO-6818 の創製

論文審査委員 教授 山本啓司 教授 高木謙太郎 教授 吉田隆志

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

慢性閉塞性肺疾患などの各種炎症性疾患は、好中球から産生されるエラスターゼ (HNE) の過剰な活性により引き起こされると言われている。そこで、経口投与可能な HNE 阻害剤は、これら慢性疾患の決定的治療薬になり得ると考えられる。

まず、mechanism-base な阻害剤を目指して求電子活性ケトンの探索を行った結果、新規なパートとして 1,3,4-オキサジアゾリルケトンを見出した。特に、ピリミジノンとの組み合わせにおいては、経口活性を有する多くの誘導体を得た。このパートは、置換基導入が容易であるといった汎用性の高さを有していることから、種々の変換に伴う微調整を行うことができ、結果として、さらに阻害活性と物性の両面が改善された ONO-6818 を臨床候補化合物として見出すことに成功した。世界初の経口投与可能な非ペプチド性 HNE 阻害剤であるこの化合物は、現在臨床治験中である。

また、ONO-6818 の改良合成法の検討を行った。Right Half は、オキサジアゾールのリチオ体を用いた新規アニオン付加反応により短工程で合成できるようになった。Left Half についても、爆発の危険性のない Lossen 転位に注目し、種々検討することで大量合成に適した、高収率な合成ルートを確認することができた。結果として、ONO-6818 の効率的な合成法を見出すことに成功した。

ONO-6818 とブタ膵エラスターゼの複合体の X 線結晶構造解析の結果から、1:1 の複合体を形成していることが確認された。そして、ONO-6818 の活性ケトン部分は、酵素の活性中心と共有結合しており、四面体中間体の状態で安定化することで酵素を阻害していることがわかった。このことから、ONO-6818 は mechanism-base な可逆性阻害剤であることが推定された。

さらに、3-フェニル-1,3,4-オキサジアゾリン-2-オン誘導体シリーズを見出した。このシリーズの化合物はベンゼン環上の置換基変換で、代謝安定性を改善すると同時に経口活性も向上させることが可能で、経口活性と代謝安定性との間に良い相関を見出すことが出来た。結果として、ONO-6818 とは異なる新規活性ケトンを有する化合物の中から、強い経口活性を有する化合物を見出すことに成功した。

論文審査結果の要旨

慢性閉塞性肺疾患などの各種炎症性疾患は、好中球から産生されるエラスターゼ (HNE) の過剰な活性により引き起こされると言われている。従って、経口投与可能なHNE阻害剤は、これら慢性疾患の決定的治療薬になり得ると考えられる。申請者は、酵素の加水分解機構についての考察に基づき、2種類の新規求電子活性ケトンを創出した。そして、これを用いて可逆性低分子HNE阻害剤の合成的研究を行い、意義深い結果を得ている。業績の要点を列挙すれば以下ようになる。

〔1〕まず、mechanism-baseな阻害剤を目指して求電子活性ケトンの探索を行った結果、新規なパートとして1,3,4-オキサジアゾリルケトンを見出した。特に、ピリミジノンとの組み合わせにおいては、経口活性を有する多くの誘導体を得た。このパートは、置換基導入が容易であるといった汎用性の高さを有していることから、種々の変換に伴う微調整を行うことができ、結果として、さらに阻害活性と物性の両面が改善されたONO-6818を臨床候補化合物として見出すことに成功した。世界初の経口投与可能な非ペプチド性HNE阻害剤であるこの化合物は、現在臨床治験中である。

〔2〕また、ONO-6818の改良合成法の検討を行った。Right Halfは、オキサジアゾールのリチオ体を用いた新規アニオン付加反応により短工程で合成できるようになった。Left Halfについても、爆発の危険性のないLossen転位に注目し、種々検討することで大量合成に適した、高収率な合成ルートを確認することができた。結果として、ONO-6818の効率的な合成法を見出すことに成功した。

〔3〕ONO-6818とブタ膵エラスターゼの複合体のX線結晶構造解析の結果から、1:1の複合体を形成していることが確認された。そして、ONO-6818の活性ケトン部分は、酵素の活性中心と共有結合しており、四面体中間体の状態で安定化することで酵素を阻害していることがわかった。このことから、ONO-6818はmechanism-baseな可逆性阻害剤であることが推定された。

〔4〕さらに、3-フェニル-1,3,4-オキサジアゾリン-2-オン誘導体シリーズを見出した。このシリーズの化合物はベンゼン環上の置換基変換で、代謝安定性を改善すると同時に経口活性も向上させることが可能で、経口活性と代謝安定性との間に良い相関を見出すことが出来た。結果として、ONO-6818とは異なる新規活性ケトンを持つ化合物の中から、強い経口活性を有する化合物を見出すことに成功した。

本論文の研究は、新規求電子活性ケトンを持つ経口投与可能な合成低分子HNE阻害剤の開発とその合成法の改良に伴う新規アニオンカップリング反応の開発、ならびに阻害剤の阻害機構、物性研究の展開に重要な貢献をもたらしたものである。これらの成果は創薬化学の基礎的な研究の進展に寄与するところが大きく、本論文を博士（理学）の学位論文として価値あるものとして認める。